FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962 — THÈSE — N° 45

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

François, Marie, René, Félix GAUBERVILLE

Né le 10 Mai 1935, à PITHIVIERS (Loiret)

Présentée et soutenue publiquement le

LA ZOXAZOLAMINE DANS LE TRAITEMENT DE LA GOUTTE

Président : Monsieur de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1962 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

François, Marie, René, Félix GAUBERVILLE
Né le 10 Mai 1935 à Pithiviers (Loiret)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

LA ZOXAZOLAMINE

DANS LE TRAITEMENT DE LA GOUTTE

-:-

Président: Monsieur de GENNES (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
I962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAILLIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		DELMAS (A)
Anatomie pathologique		DELARUE (J)
Anesthésiologie		BAUMANN (J)
Bactériologie		FASQUELLE (R)
Biochimie médicale		JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale		FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)		REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales	(Beaujon	SICARD (A)
	(Cochin	QUENU (J)
	(Hôtel-Dieu	PATEL
	(Saint-Antoine	GOSSET (J)
	(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
		CORDIER (G)
		LORTAT-JACOB
		LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)		de GAUDART d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J)
Clinique génétique médicale (E.Mal)		LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P)

MM.

Gérontologie		BOURLIÈRE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. (Saint-Louis)		DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants		CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		GARCIN (R)
Cliniques médicales	(Cochin	BROUET
	(Cochin	JUSTIN-BESANCON(L)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	(Broussais	SOULIE (P)
	(Pitié	DREYFUS (G)
	(St-Antoine	KOURILSKY (R)
	(Boucicaut	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique		de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M)
	(Port-Royal	VARANGOT
	(Foch	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.		LEPAGE
Clinique ophtalmologique		RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire		TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale		MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie		BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile		MICHAUX (L)
Clinique de puériculture		LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)		COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale		DJOURNO (A)
Embryologie		GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		de SEZE
Histologie		VERNE (J)

	MM.
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép.générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch. BUSSER (F) GOUYOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anasthésiologie	VOURC'H (G)
Bactériologie	NEVOT (A) pr.s.ch. BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) pr.s.ch. POLONOVSKI (J) m.conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p.
Carcinologie	DENOIX (P) MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

MM.

Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G)
	DAUSSET (J)
Histologie	COUJARD (R) pr.s.ch.
	MAROIS (M)
	RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	BOIER (J) pr.s.ch.
	CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)
	DUPONT (V)
	DEROBERT (L) pr.s.ch.
Médecine légale	HADENGUE (A)
	FOURNIER (E)
	GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	GRANJON (A)
	HERVET (E)
	LE LORIER (G)
Obstétrique	MORIN (P)
	MUSSET (R)
	ROBEY (M)
	THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P)
	SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R)
	RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	BRUMPT (L.C) pr.s.ch.
	CHABAUD (A)
	BARCAT (J)
	BINET (J.P.)
	CAUCHOIX (J)
	CHATELIN (C.L)
	DUBOST (Ch)
	DUBOST (Cl)
Pathologie chirurgicale	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GERMAIN (A)
	LOYGUE (J)
	MERCADIER
	PERROTIN (J)
	ROBERT (H)
	THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	PLAS (F)
	RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISSAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CASTAIGNE (P) m.conf.
	CATINAT (J)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	FREZAL (J)
	HOUSSET (E)
	LAROCHE (Cl)
	LESOBRE (R)
	MACREZ (C)
	NICK (J)
	PEQUIGNOT (H)m.conf.
	ROYER (P)
	WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R)
	MANDE (R)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	ROSSIER (A)
	LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L)m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (P)
	CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P)
	LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurg.	ABOULKER (P) AMELINE (A) HUGUIER (J) OLIVIER (C) PADOVANI (P) POILLEUX (F) ROUX (M) VERNE (J.M.)
	HAGUENEAU (J) pr.s.ch.
Clinique médicale	DOMART (A) PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M) RAVINA (J)
Clinique ophtalmol.	DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryng.	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale ..... ETTORI (J) pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J)
Secrétaires ..... Mme BEURLAND (H)
Melle CHAINTREUIL (G)
Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque ..... M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère, A mon Père

A mon Frère Claude

A mes cousins, Edith, France et Basile

En témoignage de ma profonde
affection

A Monsieur le Professeur L. de GENNES

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de
Paris,
Membre de l'Académie Nationale
de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

En témoignage de reconnaissance pour le très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur ROYER

A Monsieur le Docteur BERNARD

Chirurgiens de l'Hôpital de
BAR-LE-DUC

A Monsieur le Docteur GALLAIS

A Monsieur le Docteur LORCIN

A Monsieur le Docteur SIMONIN

Médecins de l'hôpital de
BAR-LE-DUC

LA ZOXAZOLAMINE

DANS LE TRAITEMENT DE LA GOUTTE

-:-

INTRODUCTION

-:-

Une meilleure connaissance du substratum physiopathologique, biochimique, de la maladie goutteuse, a imprimé au traitement de cette affection une orientation nouvelle, en faisant rechercher non plus de simples moyens symptomatiques, mais des produits à action étiologique: c'est-à-dire susceptibles d'agir sur les troubles du métabolisme de l'acide urique, et des urates.

Pourtant, si l'on ne peut nier que chez le goutteux l'uricémie est élevée, cette élévation peut s'expliquer par des mécanismes différents, motivant des mesures thérapeutiques elles aussi différentes. Il peut en effet y avoir à l'origine de l'hyperuricémie :

- une destruction insuffisante de l'acide urique et des urates du fait d'un système enzymatique déficient;

- il peut aussi y avoir hyperproduction d'acide urique par l'organisme goutteux, par suite, le système enzymatique est débordé, ou encore il pourrait s'agir d'un mécanisme de "shunt" dans le métabolisme intermédiaire des urates;

- enfin, il peut y avoir une perturbation, une anomalie dans l'excrétion rénale de l'acide urique, par troubles de la filtration par la membrane glomérulaire, ou par troubles de l'excrétion à travers les tubules.

En détruisant l'acide urique et les urates présents en trop grande abondance dans l'organisme goutteux, on se livre encore, dans une certaine mesure, à un moyen thérapeutique symptomatique plus que causal, puisqu'on laisse subsister la cause même, première de cette hyperuricémie. On admet actuellement, nous y reviendrons, que la maladie goutteuse procède dans sa pathogénie de plusieurs anomalies métaboliques, et non pas d'un seul trouble. Enfin il ne semble pas que la pathogénie goutteuse soit uniforme, et des variations sont observées d'un cas à l'autre.

On comprend alors toutes les difficultés soulevées par la thérapeutique d'une affection répandue et invalidante, contre laquelle le clinicien serait heureux de disposer d'armes vraiment efficaces et, si possible , préventives autant que curatives. On comprend aussi que les uricosuriques aient séduit le médecin, puisqu'ils permettent d'assurer un état d'uricémie proche de la normale, du moins aussi longtemps qu'ils sont administrés. On comprend enfin que parmi les uricosuriques actuels, toute nouvelle préparation mérite l'attention et les essais cliniques.

C'est ce qui se produit actuellement pour la Zoxazolamine, produit disponible depuis 1955-1956, utilisé d'abord dans des états spastiques et paralytiques musculaires, puisque sur le muscle le produit se comporte comme un spasmolytique, et plus récemment dans la maladie goutte, puisque son pouvoir uricosurique a été bien établi.

Les essais cliniques, tant à l'étranger qu'en France, ont été suffisamment nombreux ces dernières années, pour permettre actuellement un premier bilan, une étude d'ensemble sur les indications, les résultats, les incidents et accidents aussi, de ce nouveau traitement de la goutte.

Mais pour replacer la Zoxazolamine dans le cadre de la goutte et de son traitement, nous avons pensé qu'il nous faudrait d'abord considérer:

- la base même de la maladie à traiter, la goutte c'est-à-dire le métabolisme de l'acide urique chez les sujets atteints;nous verrons ensuite les principes mêmes du traitement de la goutte par les uricosuriques;

Nous passerons alors à l'étude du produit qui nous occupe ici, la Zoxazolamine, ses propriétés pharmacologiques, ses indications et ses résultats thérapeutiques chez le goutteux; enfin pour être impartial nous dirons les inconvénients de la méthode, incidents, voire accidents, à type parfois d'ictère et d'hépatite gravissime, signalés surtout par les auteurs d'Outre-Atlantique.

-:-

- II -

LE METABOLISME DE L'ACIDE URIQUE DANS LA GOUTTE

-:-:-

De nombreuses recherches ont été consacrées à l'étude du sort de l'acide urique et des urates dans le rein, cela surtout depuis que des techniques ont permis de mieux approcher les détails de la fonction rénale.

Il y a un quart de siècle, on admettait "à l'âge d'or de la physiologie" que l'acide urique présent dans le plasma sanguin était complètement filtré à travers la membrane glomérulaire; qu'une proportion importante de la substance filtrée était réabsorbée par les tubules, alors qu'aucune partie de l'acide urique et des urates n'était excrétée par des mécanismes enzymatiques actifs, ou par des différences de pression osmotique entre les tubules et le sang circulant. Les recherches expérimentales, avec des contrôles biochimiques et biophysiques des plus affinés devaient montrer que ces conceptions premières ne s'accordaient pas avec la réalité des faits. Le mécanisme du métabolisme de l'acide urique et des urates n'était pas qu'une simple curiosité physiologique, mais il représentait l'essentiel de la pathogénie de la maladie goutteuse.

Quelles étaient les différences, dans l'ex-

crétion rénale de l'acide urique, entre un sujet normal et un malade goutteux ? Un fait concret existait à la base: chez le goutteux le sang et les liquides organiques renferment des quantités anormalement élevées d'acide urique; il s'agissait d'en expliquer la pathogénie. Car, nous revenons aux propositions indiquées plus haut, tout taux anormalement élevé d'acide urique dans le plasma sanguin peut s'expliquer par des mécanismes différents:

- ou bien, un système enzymatique déficient n'assure pas correctement la destruction de l'acide urique au départ présent dans des quantités normales;

- ou bien, il y a vraiment hyperproduction d'acide urique, cela par suite d'un système enzymatique hyperactif, ou encore par suite d'un court-circuit dans le métabolisme intermédiaire de l'acide urique, avec suppression d'une ou plusieurs étapes;

- ou enfin, c'est au niveau de la fonction rénale d'excrétion de l'acide urique que se trouve la perturbation: la filtration glomérulaire peut être anormale pour l'acide urique, de même que l'excrétion tubulaire de l'acide urique peut être perturbée.

L'étude de la destruction de l'acide urique chez le goutteux n'offre guère d'hypothèse de travail permettant d'aborder avec des éléments concrets la pathogénie de la goutte et nous ne disposons d'aucune preuve biologique d'un trouble métabolique à ce niveau.

Aussi sont-ce les deux autres hypothèses qui ont servi de thèmes aux recherches de ces dernières années. A vrai dire seul un nombre

limité de goutteux excrète des quantités anormalement élevées d'acide urique dans leurs urines. L'étude, à l'aide des isotopes radio-actifs, de malades goutteux a montré qu'il existait une hyperproduction d'acide urique réelle dans une proportion limitée des cas. Enfin, dans une troisième catégorie de malades atteints de goutte, l'excrétion d'acide urique urinaire demeure normale, alors que le diagnostic ne pouvait être mis en doute.

Autrement dit :

- certains goutteux ont un métabolisme acido-urique normal;

- certains goutteux excrètent par les urines des quantités anormalement élevées d'acide urique et d'urates;

- certains goutteux, enfin, révèlent une production anormalement élevée d'acide urique et d'urates.

Il existe donc des goutteux authentiques avec uricémie pratiquement normale. On comprend alors qu'ait été reprise l'étude des échanges rénaux pour l'acide urique chez les goutteux et les non goutteux.

De récents travaux de GUTMAN et BERGER sur la sécrétion des urates par les tubes rénaux chez l'homme goutteux et chez l'homme normal ont abouti à une révision de la théorie de Heidehain sur les échanges rénaux de produits dissouts.

Ces auteurs sont arrivés à penser que dans les circonstances normales, l'acide urique excrété par le rein et gagnant la vessie pro-

vient surtout de la sécrétion tubulaire. NUGENT et TYLER ont administré par voie buccale à des sujets non goutteux des précurseurs des urates, afin d'augmenter leurs taux d'acide urique plasmatique au niveau de celui qui est observé chez les malades goutteux. Dans ces conditions, la clearance et le taux d'excrétion des urates provoqués chez les non-goutteux ont été bien supérieurs à ceux observés chez les malades goutteux. D'où la conclusion selon laquelle l'excrétion rénale anormale d'acide urique est une cause importante de l'hyperuricémie de certains malades goutteux. Il semble également que la sécrétion de l'acide urique par les tubes rénaux soit vraisemblable, d'après les recherches expérimentales entreprises récemment.

Il paraît actuellement logique de considérer que la pathogénie de la goutte pourrait relever de plusieurs anomalies métaboliques et non limitée à un seul trouble fonctionnel. L'augmentation de la formation d'acide urique paraît être un facteur important chez certains malades goutteux, chez d'autres malades, il semble que ce soit une anomalie dans les échanges rénaux qui soit à faire figurer dans les responsables d'une élévation du taux de l'acide urique dans les liquides organiques. Tout ou partie de l'acide urique qui apparait dans l'urine vésicale pourrait provenir de la sécrétion par les tubules et non pas du résidu de la réabsorption des urates déjà filtrés.

Mais ce qui va particulièrement nous intéresser ici, c'est la confrontation de ces données physiologiques et pathologiques, et des plus récents traitements de la goutte. En effet, si l'on admet la sécrétion de l'acide urique par les tubes rénaux, on peut préjuger de l'efficacité des médicaments hyperuricosuriques et en même temps, comprendre que certains produits, tels que la pyraziniamide et le chloro-

thiazide, soient, au contraire, des hyperuricémiants.

Actuellement le traitement de la goutte repose sur deux bases essentielles :

- la colchicine

- un uricosurique actif,

dont les effets sont curatifs de la poussée aiguë, mais aussi préventifs de la récidive de l'accès.

o

Dans les formes familiales de la goutte, il s'agit le plus souvent d'une hyperproduction d'acide urique. De plus, des recherches récentes, en particulier celles de J.H. TALBOTT (1959) montrent que les malades présentant diverses dyscrasies sanguines voient souvent apparaître une perturbation du métabolisme de l'acide urique qui, cliniquement histologiquement, biochimiquement, est difficile à distinguer de celle qui est observée dans la goutte familiale. Pourtant le mécanisme est à la base, différent. L'élévation du taux d'acide urique sérique et son augmentation dans l'excrétion urinaire sont en rapport avec une augmentation de la formation et de la destruction des globules rouges et blancs, une élévation du métabolisme des acides nucléiques dans les organes hématopoiétiques avec élaboration des produits intermédiaires du métabolisme des purines. De tels malades sont exposés à des accès aigus, à début brusque, avec les signes cardinaux d'inflammation d'une ou plusieurs extrémités distales d'une extrémité. A ce stade, la colchicine à pleine dose est d'une action symptomatique complète. Cette réponse thérapeutique et les signes cliniques suffisent à faire retenir le diagnostic d'arthrite goutteuse, confirmée encore par l'aspect radiologique.

Tout se passe comme si l'accès de goutte s'était surimposé sur une hémopathie initiale. En fait, il est difficile même si l'on admet la relation de causalité réciproque, d'établir si une hémopathie se complique de goutte qu'elle favorise, ou si, chez le goutteux, l'appreil hémopoiétique est particulièrement fragilisé. Une élévation de l'uricémie peut être la première indication de la lésion sanguine sous-jacente. Dans la pratique, l'état de la formule sanguine doit toujours être étudié chez le goutteux; inversement, lorsqu'un sujet atteint de dyscrasie sanguine souffre d'une articulation, il faut penser à la goutte. Ces faits ont de l'importance, en particulier dans la prévention des accidents thérapeutiques.

-:-

- III -

LES PRINCIPES DU TRAITEMENT DE LA GOUTTE PAR LES URICOSURIQUES

-:-

Lorsque les crises goutteuses sont fréquentes, il y a lieu de réaliser un traitement préventif habituellement efficace, et comportant l'administration quotidienne de colchicine. Les aspects plus graves de la maladie avec atteintes ostéo-articulaires, secondaires aux dépôts d'urates et à la formation de tophi, peuvent être évités par l'emploi des agents dits uricosuriques. On est ainsi arrivé, par exemple avec le probenecide, à dissoudre les dépôts d'urates à éviter l'accroissement du tophus, et dans une certaine limite à permettre la reconstruction des structures ostéo-articulaires.

Malgré ces résultats souvent favorables, il existe encore des cas rebelles à ces thérapeutiques, ce qui justifie la poursuite des recherches. Les causes d'échecs sont généralement dues à l'intolérance du médicament, qui doit être interrompu, à l'absence ou à l'insuffisance de réduction du taux uricémique, ce qui est pourtant la condition indispensable à la diminution du tophus. Ces échecs thérapeutiques se rencontrent en particulier chez les malades atteints de troubles fonctionnels du rein, ce qui est fréquent chez les goutteux.

Il était donc utile de disposer de plusieurs

agents uricosuriques, afin de passer de l'un à l'autre en cas d'intolérance ou d'inefficacité. Au probenecide sont venues s'ajouter la sulfinpyrazone et la Zoxazolamine, et aussi les salicylates à hautes doses.

Lors de la crise articulaire aiguë, caractéristique de la phase initiale de la maladie, il n'y a pas encore de lésion articulaire permanente, les clichés peuvent être négatifs, et on ne trouve aucun signe fonctionnel au niveau de l'articulation atteinte, cela alors même que les poussées aiguës se répètent depuis longtemps déjà. Ce n'est qu'avec le temps qu'environ 50 p. cent des goutteux voient se constituer le tophus, d'étendue, de nombre, de gravité variables; tophus isolé au niveau de l'oreille, ou à l'extrême, dépôts généralisés d'urates, dans les cartilages, les tendons, les os, le rein; ces dépôts de cristaux augmentent de dimension, entraînant une érosion mécanique, une destruction progressive de l'os et de l'articulation, allant parfois jusqu'à l'invalidité permanente.

Naturellement le traitement devra tenir compte des particularités individuelles de chaque cas, et si par exemple le malade n'a eu qu'une ou deux crises au long de sa vie, avec une hyperuricémie modeste, seule la poussée aiguë a besoin d'être traitée.

Dans le traitement de l'arthrite goutteuse aiguë, la colchicine reste l'arme de choix, en particulier elle sera efficace si elle est administrée précocement, au premier symptôme. L'administration d'ACTH, la phénylbutazone trouvent là aussi leurs indications.

Lorsque des tophi se constituent, avec une

uricémie beaucoup plus élevée que dans les formes de goutte sans tophi, le traitement doit avoir pour objectif d'abaisser le taux des urates sanguins à des chiffres normaux ou subnormaux, afin de permettre aux dépôts de se dissoudre dans les liquides organiques. En maintenant l'uricémie à une taux pratiquement normal, on évite la formation de nouveaux tophi, et les crises aiguës semblent s'espacer avec le retour de l'uricémie à la normale. Pourtant l'observation clinique a prouvé que l'établissement du traitement par les agents uricosiques déclenche souvent des crises aiguës. Les uricosuriques sont inefficaces dans le traitement des accès goutteux et parfois même les rendent plus aigus qu'ils n'étaient jusqu'alors . Pour mettre en oeuvre le traitement par les uricosuriques, mieux vaut attendre que la poussée aiguë soit éteinte.

SEEGMILLER pense que les médicaments uricosuriques sont indiqués dans les cas suivants :

- dépôts en tophi;

- goutte s'accompagnant d'une uricémie élevée, supérieure à 8 mg p. cent d'urates sériques;

- crises fréquentes, malgré une dose quotidienne de colchicine aux taux maximum tolérés.

La présence de tophi établie par l'examen physique ou radiographique chez un malade goutteux est une indication formelle des uricosuriques. Mais il ne s'agit pas de traiter préventivement tous les hyperuricémiques sans manifestations goutteuses, car un taux relativement élevé d'urates sériques peut fort bien être toléré toute la vie sans signes cli-

niques. La crise goutteuse aiguë précède généralement la constitution des tophi, elle constitue donc un avertissement sur la nocivité de l'hyperuricémie présente. Il est bien évident que l'élévation des urates sériques représente une menace permanente, goutte, lithiase rénale. Toutefois il est rare que des accidents cliniques apparaissent avec une uricémie inférieure à 8 mg pour 100; au-dessus de ce chiffre, les malades goutteux verront tôt ou tard se former des tophi , ils nécessitent donc un traitement par les uricosuriques. Lorsque le taux sérique redescend vers la normale, les crises aiguës s'espacent.

Puisque les uricosuriques sont sans action sur les accès goutteux, et risquent même de les aggraver, le traitement sera entrepris dans une période de rémission de la maladie, l'administration de colchicine à dose maxima tolérée devant être d'abord effectuée pour réduire quantitativement et qualitativement les crises goutteuses: 0,6 mg deux à quatre fois par jour, telle est l'habituelle posologie de la colchicine dans cette indication particulière, la préparation aux uricosuriques.

L'emploi des uricosuriques comporte un risque; celui de dépôts d'urate dans les voies urinaires; il faut donc faire absorber de grandes quantités de liquides au malade (3 litres par jour) et alcaliniser les urines, ce qui augmente la solubilité de l'acide urique: 4 g de bicarbonate ou de citrate trisodique trois à quatre fois par jour. On saura éviter les rétentions sodiques chez les hypertendus et les malades cardiopathes. Même à très faible dose (250 mg de zoxazolamine) l'uricosurique peut provoquer une

cristallurie d'urates chez un hyperuricémique; à cette dose, 60 p. cent de l'acide urique quotidien est excrété en quatre heures après l'ingestion.

Cette surcharge excessive et brusque d'urates peut entraîner une lésion rénale, un blocage du rein. C'est pourquoi au lieu d'une dose massive, on saura utiliser des prises fractionnées de ces médicaments uricosuriques à brève durée d'action.

Et comme la décharge maxima d'urates aura lieu en début de traitement, on donnera des doses initiales faibles, progressivement élevées en une quinzaine de jours.

Le taux des urates sériques est utilisé comme guide dans le traitement; il faudra donc disposer d'une technique commode pour leur détermination, par exemple la méthode colorimétrique de ARCHIBALD, qui donne un taux d'urates sériques normal de 6 milligrammes pour cent au plus. On a également préconisé une méthode enzymatique spécifique pour la détermination des urates sériques.

Le traitement du goutteux doit être individuellement adapté et comme les salicylates agissent en antagonistes des effets uricosuriques des médicaments uricosuriques même à forte dose, on possède ainsi un moyen d'action rapide s'il se produit un incident thérapeutique d'alarme. Mais par ailleurs, les salycilates ne doivent pas être employés au cours du traitement par les uricosuriques, sous peine de voir leur action limitée.

On a discuté du régime à préconiser au cours des traitements uricosuriques. On conseille généralement une alimentation pauvre en purines jusqu'à ce que la maladie goutteuse apparaisse jugulée, tant en ce qui concerne les crises aiguës que les taux d'urates sériques.

On peut s'attendre qu'avec les récents uricosuriques d'activité très élevée, les régimes alimentaires puissent être assouplis et élargis.

-:-

- IV -

PHARMACOLOGIE
INDICATIONS ET RESULTATS
DE LA ZOXAZOLAMINE.

-:-

La Zoxazolamine qui est le 2-amino-5-chlorobenzoxale a été commercialisée sous le nom de "Flexin". Il a d'abord été utilisé comme décontracturant musculaire, et ses effets ont été jugés supérieurs à celui des substances précédentes de même indication. Chimiquement, le produit n'a aucun rapport avec la méphénésine, alors que son action est sensiblement la même, en agissant sur le système nerveux central et en déprimant les voies polysynoptiques, et très légèrement sur les arcsréflexes monosynoptiques, les nerfs moteurs, la fonction myoneurale, et enfin sur le muscle lui-même.

Mais les indications de la zoxazolamine devaient bientôt déborder ses propriétés anticontracturantes, lorsque BURNS, REED, s'aperçurent à partir de 1958 que le produit possédait une action uricosurique intense, mais brève.

Intense : à la suite de l'ingestion d'un gramme de zoxazolamine, l'uricosurie augmente très rapidement, pour atteindre en deux heures cinq fois sa valeur initiale. Parallèlement l'uricémie baisse; un gramme de zoxazolamine, en quatre prises quotidiennes, peut réduire de plus de 50 p. cent au troisième jour, l'hyperuricémie

goutteuse. La clearance urique s'élève, ainsi que le rapport C Ur/C In entre la clearance de l'acide urique et la clearance de l'insuline, qui chez le goutteux, est multiplié par 2 ou par 3, vingt à quarante minutes après ingestion d'une dose unique de zoxazolamine; il est multiplié par 4 à 9 après quarante à soixante minutes (de SEZE). On admet que 500 mg de zoxazolamine ont pratiquement la même activité uricosurique que un gramme à un gramme cinquante de probénécide. La dose minimale pour obtenir une augmentation nette de la clearance de l'acide urique serait de 15 à 50 mg pour la zoxazolamine, de 35 à 50 mg pour la sulfinpyrazone et de 100 à 120 mg pour le probénécide.

MONTGOMERY et OGRYZLO ont comparé les effets de la sulfinpyrazone et de la zoxazolamine en administrant les deux produits à des malades, pendant le même nombre de jours et à la même dose: 500 mg par jour. A cette dose, chez les dix malades expérimentés, la sulfinpyrazone a été plus active que la zoxazolamine; la réduction de l'acide urique sérique a été pour la première de 54 p. cent et pour la secondaire de 43 p. cent; l'acide urique urinaire a augmenté pour la sulfinpyrazine de 83 p. cent et pour la zoxazolamine de 60 p. cent; la clearance d'acide urique pour les 24 heures a augmenté de 245 p. cent pour le premier produit et de 145 p. cent pour le second. Si l'effet uricosurique de la zoxazolamine est élevé il est cependant moindre que celui de la sulfinpyrazine;

Brève : l'effet uricosurique de la zoxazolamine est de très courte durée, parce que le produit est très rapidement métabolisé dans l'organisme. En effet, sa biotransformation est pratiquement totale, et moins de 1 p.cent

du produit est retrouvé dans l'urine, sous le forme de deux métabolites sans propriétés uricosuriques :

- la chlorzoxazone, dans laquelle le groupe aminé est remplacé par un hydroxyl;

- l'hydroxyl zoxazolamine, excrétée sous la forme de glycuronide.

La zoxazolamine, ingérée à la dose unique d'un gramme, passe très rapidement la barrière intestinale. Sa courbe de concentration plasmatique atteint son maximum, environ deux heures plus tard; et elle a complètement disparu de la circulation sanguine en six à sept heures. En même temps, l'effet uricosurique qui a atteint son maximum deux heures après l'ingestion, va disparaître en six à sept heures. Il faudra donc, pour assurer un effet uricosurique permanent fractionner la dose quotidienne, en trois ou même quatre prises par 24 heures.

De SEZE a traité 25 goutteux présentant des crises typiques du gros orteil, des fluxions articulaires colchicosensibles, des tophi, au total 14 cas de goutte tophacée et 11 cas de goutte non tophacée, par la zoxazolamine. Dans tous les cas, l'uricémie était supérieure ou égale à 60 mg. Le traitement a consisté en une dose quotidienne de 125 mg de zoxazolamine pendant une semaine, une dose de 250 mg par jour pendant la deuxième semaine, et ensuite 375 mg par jour. Dans deux cas on n'a jamais dépassé la dose quotidienne de 500 mg. Ces doses ont été fractionnées en trois prises aux principaux repas.

La durée du traitement a varié entre trois

mois et onze mois. La cure a été interrompue chez quatre malades, deux fois au deuxième mois, deux fois au quatrième mois, pour accès goutteux suraigu et résistant, ou pour coliques néphrétiques (2 cas) ou anorexie (un cas).

On a associé au traitement un milligramme de colchicine par jour, ou rarement 10 mg de prednisone. Les effets de la zoxazolamine sur l'hyperuricémie goutteuse se sont montrés très nets. Dans tous les cas, l'uricémie était inférieure en fin de traitement à son taux initial; parfois cette diminution est de l'ordre de 50 p. cent (trois cas), elle a été égale ou supérieure à 40 p. cent dans 7 cas, supérieure à 30 p. cent dans 12 cas, supérieure à 20 p. cent dans 17 cas (de SEZE). On a pu voir des hyperuricémies initiales de 60 à 110 mg/litre tomber à moins de 60 mg par litre (16 fois sur 25); dans 19 cas, de SEZE a obtenu une uricémie inférieure à 65 mg, dans 23 cas inférieure à 70 mg. Les chiffres moyens ont été d'une uricémie initiale à 80 mg/litre et d'une uricémie en fin de traitement à 55 mg par litre. Parallèlement à cette diminution de l'uricémie, le tableau clinique s'amende, avec diminution de fréquence des crises dans la série de CONNOR, dans celle de KOLODNY; le nombre des crises n'a pas été modifié chez les malades de de SEZE, malgré un net effet hypouricémiant.

Par contre, les tophi peuvent diminuer de volume sous l'effet du traitement et la baisse uricémique ainsi provoquée; si les auteurs anglo-saxons observent dans ce sens une action fréquente, de SEZE lui n'a vu sur 14 cas de goutte tophacée que quatre cas de diminution de la tuméfaction, encore que dans des proportions réduites. Dans neuf cas, les tophi demeurèrent stationnaires,

et même ils augmentèrent de volume et un nouveau tophus apparut chez un malade dont l'uricémie ne fut pas ramenée à la normale par le traitement.

Il faut d'ailleurs que le traitement par les urico-éliminateurs se prolonge au moins six mois pour qu'une action sur les tophi puisse être enregistrée. A plus forte raison le délai devra-t-il être prolongé davantage si l'on veut juger des effets préventifs de la zoxazolamine sur la formation des tophi.

Les manifestations arthropathiques uratiques paraissent nettement influencées, avec amélioration subjective et objective des raideurs articulaires douloureuses avec traduction radiologique nette. Certes bien des malades sont simultanément traités par l'urico-éliminateur et par la colchicine, mais cette dernière est dépourvue de propriétés urico-uriques encore qu'elle agit parfois sur les arthropathies uratiques. Il faut reconnaître que dans l'ensemble, les malades en cours de traitement par la zoxazolamine connaissent peu d'accès aigu, ceux-ci étant sensiblement plus bénins et plus brefs qu'avant la cure.

Autre appréciation française, celle de A. MUGLER qui a administré des doses quotidiennes de 500 mg de zoxazolamine dans 79 cas de goutte: l'uricémie a paru subir une baisse parfois très rapide, atteignant une moyenne de 35 pour cent dans 90 p.cent des cas. L'uricurie des 24 heures augmente en général de deux à trois fois sa valeur initiale. La clearance de l'acide urique augmente en moyenne de 66 p. cent sous l'effet du traitement. La tolérance a paru bonne. Au total MUGLER estime que sur 79 malades traités, 71 ont obtenu d'excellents résultats. Huit

malades se sont montrés rebelles au traitement, même à dose très élevée. Et cet auteur conclut que l'action de la zoxazolamine dans le traitement de la goutte est deux à trois fois plus intense que celle de la probénécide.

Mais on parle aussi d'incidents et accidents thérapeutiques, d'effets secondaires: notion qui intervient évidemment en première ligne dans l'appréciation d'un nouveau médicament fut-il parfaitement satisfaisant sur le plan thérapeutique. Ce sont donc les les incidents et accidents de la zoxazolamine que nous allons maintenant exposer pour terminer cette étude.

-:-

- V -

INCIDENTS ET ACCIDENTS THERAPEUTIQUES

-:-

La zoxazclamine avait d'abord été utilisée comme décontracturant musculaire, et administrée, dans cette indication, à forte dose. Elle a alors été mal tolérée, entraînant des manifestations digestives, à type d'anorexie, gastralgies, nausées, et aussi des troubles nerveux, céphalées, bourdonnements d'oreille, vertiges, asthénie; enfin des phénomènes cutanés, sous forme d'éruptions.

De SEZE utilisant à des fins de thérapeutique anti-goutteuse le produit à des doses modérées de l'ordre de 325 mg par jour, a noté au contraire dans l'ensemble une bonne tolérance dans la majorité des cas. Toutefois il note:

- deux fois une céphalée légère et transitoire;

- une fois une certaine asthénie;

- une fois enfin, de l'anorexie, qui motiva l'arrêt du traitement.

MUGLER en France, REED, KOLODNY, CONNOR à l'étranger, soulignent la bonne tolérance du produit.

Des incidents peuvent néanmoins apparaître, liés directement à l'effet uricémique du produit. Ces incidents sont d'ailleurs communs

à tous les produits dont le mode d'action est précisément la provocation de l'uricosurie donc la baisse de l'uricémie. L'intensité et la rapidité de cette débâcle urique ont parfois pour conséquence de déclencher, ou d'aggraver, un accès goutteux aigu. Ce qui est d'ailleurs évité par l'adjonction, au début du taitement, de colchicine.

Lorsqu'une lithiase rénale est présente, mais parfois aussi en son absence, le traitement par la zoxazolamine peut chez le goutteux déclencher des crises de coliques néphrétiques qui constituent alors une indication à l'arrêt du traitement. Pourtant même en cas de lithiase, des traitements ont pu sans complications être normalement poursuivis.

Il est exceptionnel, comme dans quelques cas étrangers, que les accidents prennent un tour dramatique. Par contre, HOFFBAUER a rapporté deux cas d'ictère hépatocellulaire consécutif à l'administration de zoxazolamine et évoluant vers la mort, avec constatation nécropsique d'une atrophie jaune du foie. Pourtant, les anatomopathologistes se sont demandés si vraiment il y avait relation directe entre la lésion hépatique et la toxicité du médicament. JASPER de son côté a observé un ictère chez son malade atteint de goutte chronique et traité par la zoxazolamine: l'ictère est apparu environ deux semaines après un traitement de 500 mg du médicament par jour, ce qui était une posologie modérée, lorsque la zoxazolamine était utilisée comme décontracturant musculaire. Dès l'arrêt du traitement, le malade de JASPER vit son ictère rétrocéder, aussi l'auteur pense-t-il qu'il devait s'agir d'un

ictère par cholestase, comme les ictères par chlorpromazine; il avait constaté un taux élevé de phosphatase alcaline dans le sang, mais l'absence de prurit, l'hypocholestérolémie, la forte positivité du test à la céphaline-floculation , ne concordent guère avec ce diagnostic EISENSTADT et ELSTER viennent de rapporter un cas d'hépatite grave à la suite de l'administration de zoxazolamine, et comparent leur observation à celle de HOFFBAUER, d'après les résultats des épreuves fonctionnelles du foie et aussi d'après l'aspect microscopique d'une ponction biopsie de la glande. Mais l'évolution devait se faire vers la guérison:

Un homme de 40 ans, atteint de goutte chronique poly-articulaire, est traité par la zoxazolamine à partir de janvier 1960, parce que la colchicine et la probénécide n'assurent que des effets insuffisants. Il reçoit d'abord 250 mg de zoxazolamine (un comprimé) quatre fois par jour (ce qui paraît être une dose extrêmement élevée): ce qui entraîne une amélioration spectaculaire, en un mois l'uricémie a passé de 8,2 à 4,9 mg pour 100; la dose est alors ramenée à 250 mg deux fois par jour, ce qui consolide les résultats. Mais deux mois plus tard, le malade est revu pour nausées, pyrosis, douleur épigastrique; on trouve un léger ictère, un foie sensible à la palpation, mais de dimensions normales. Outre l'hyperchlorhydrie, on trouve une petite niche ulcéreuse juxta-pylorique sur les clichés gastro-duodénaux. On porte le diagnostic d'ulcère duodénal et d'hépatite aiguë, et on institue un traitement diététique, avec repos au lit et l'on supprime la zoxazolamine; malgré le traitement, l'état continue à s'aggraver pendant les trois semaines

suivantes, tandis que l'ictère fonce; les épreuves fonctionnelles montrent une altération profonde de la fonction hépatique. L'image d'ulcère duodénal est toujours présente. On pratique une ponction biopsie du foie, qui donne un aspect histologique d'hépatite aiguë grave du type hépatite virale; mais on sait que certains médicaments provoquent ce type d'altération. La seule différence est que l'état clinique ne faisait pas prévoir des altérations hépatiques aussi graves. On peut conclure à une hépatite par zoxazolamine, très analogue à celle qui est parfois provoquée par l'iproniazide.

Chez ce malade de EISENSTADT, les rapports entre l'ictère et le traitement par la zoxazolamine n'ont pas été tout de suite saisis, sans doute étant donné le début insidieux des troubles digestifs, alors que le traitement suivi depuis sept mois à dose modérée semblait parfaitement bien toléré.

Enfin la présence d'un ulcère duodénal justapylorique surajouté avait encore brouillé le tableau anatomoclinique.

L'action toxique d'un médicament peut relever de mécanisme divers; action toxique directe sur la cellule hépatique, action indirecte sur le métabolisme hépatique, enfin action allergique, retenue par EISENSTADT, du fait de la rareté des ictères provoqués par cet uricosurique, par le début tardif, par l'indépendance de cette complication vis-à-vis de la posologie. Les troubles digestifs eux-mêmes peuvent relever d'un effet hépatotoxique. L'identité des lésions hépatiques avec celles de l'hépatite virale et de l'hépatite toxique par iproniazide enfin doit être retenue dans la recherche du mécanisme d'ac-

tion de la zoxazolamine. Il faut enfin considérer que trois agents uricosuriques sont capables de provoquer des lésions du foie :

- le cincophène,

- la phénylbutazone ou butazolidine,

- la zoxazolamine;

coïncidence, mais plutôt mode d'action analogue sur la cellule hépatique, comme sur les tubes rénaux.

Il n'en reste pas moins que ces accidents sont rares, et qu'une posologie prudente, une surveillance vigilante, l'adjonction au début du traitement de colchicine, doivent pouvoir les éviter, afin de permettre au malade de bénéficier au maximum de l'effet uricosurique du produit sans en avoir les inconvénients.

-:-

- VI -

CONCLUSIONS

-:-

I. La maladie goutteuse a bénéficié ces dernières années de recherches physiopathologiques et biochimiques qui ont bien établi le substratum de l'affection; des troubles sans doute multiples du métabolisme de l'acide urique, sans qu'on puisse encore bien affirmer l'unité pathogénique de tous les cas: hyperproduction d'acide urique, perturbation de la clearance, de la filtration et de la réabsorption des urates, modification du milieu humoral favorisant la précipitation des dépôts générateurs de tophi, chacun de ces mécanismes semble pouvoir être retrouvé, isolément, ou parfois associés les uns aux autres.

II. Toujours est-il que le but du traitement causal de la goutte doit être l'abaissement de l'hyperuricémie; on a donc utilisé ces derniers temps des produits à action uricosurique qui augmentent l'élimination urinaire des urates et abaissent l'uricémie.

III. Parmi ces uricosuriques, la zoxazolamine a retenu l'attention des cliniciens ces derniers temps, pour son action intense et brève, pour son habituelle tolérance, pour son efficacité thérapeutique non pas tellement sur les accès aigus que sur la constitution des tophi, qui semble retardée, voire supprimée, alors que les dépôts déjà constitués diminuent. L'adjonction de colchicine, au début du traitement, ou si la maladie

se trouve en poussée aiguë, permet d'associer les deux effets thérapeutiques.

IV. Des incidents d'ordre digestif sont possibles, mais rarement assez graves pour entraîner l'arrêt du traitement. On ne cite que quelques cas d'hépatites dont la nature, toxique ou allergique, est difficile à établir. Il faut donc être prudent dans l'administration de ce nouvel uricosurique qui paraît offrir un réel intérêt dans le traitement de la goutte tophacée.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : de GENNES

Vu :
Le Doyen :
signé: L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé: J.H.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

J.J. BURNS, T.F. YU, L. BERGER, A.B. GUTMAN
La zoxazolamine. Propriétés physiologiques, action uricosurique
Am.J.Med. XXV pages 401 - 408 sept 1958

F. DELBARRE
Intérêt des uricosuriques de la série du chloro-amino-benzoxazol
B.M.S.M.Hôp.Paris LXXV pages 821-824 1959

H.B. EISENSTADT, B.B. ELSTER
Zoxazolamine hepatitis.
Journ.Amer.Med.Assoc.CLXXVI pages 874 876 10 juin 1961

P. GALMICHE, L. ROY
Un nouvel uricosurique; la zoxazolamine (étude préliminaire)
B.M.S.M. Hôp.Paris LXXV pages 730-735
3 juillet 1959

J.W. GIBSON, S.S. BLUESTONE, E.W. LOWMAN
Zoxazolamine and or chlorpromazine for muscle spasm.
Journ.Amer.Med.Assoc.CLXV pages 18-20
7 septembre 1957

F.W. HOFFBAUER, O.L.N. NELSON, D.J. WAGNER
A. KNUTSEN
Fatal liver necrosis in two patients receiving zoxazolamine
Gastroenterology XXXIV page 1048
juin 1958.

K. KAMINJO, G.B. KOELLE
2-Amino-5-Chlorobenzoxazole (McN-485, Flexin) a long acting spinal cord depressant.
Proc.Soc.Exp.Biol.Exp.XXVIII pages 565-578 mars 1955

B.F. MARSH
Comparative pharmacological activity of 2-amino-5-chlorobenzoxazole (McN - 485) and other mephenesin, like agents.
Fed.Proc. XIV pages 366 - 367 mars 1955.

P. MERIEL, R. RUFFIE, A. FOURNIE
Note thérapeutique concernant un nouvel urico-éliminateur = la zoxazolamine
Bull.Acad.Méd.CXLIII pages 638 - 640
17 Novembre 1959
Soc.Med.Chir.Toulouse 12 juin 1959
Gaz.Hôp. CXXXII pages 21 - 24 I960

MONTGOMERY, OGRYZLO
Comparison of sulfinpyrazone and zoxazolamine.
Canad.Med.Assoc.J. LXXXIII page 885 I960

A. MUGLER
Effets de la zoxazolamine sur l'hyperuricémie et l'excrétion de l'acide urique d'après l'étude de 79 cas
Bull. M.S.M. Hôp.Paris I96I
et Ligue Franç.Rhum. I8 novembre 1959
Revue Rhum juin 1960

G. RATTI, E. CIRLA
Osservazioni sull' attivita uricosurica della zoxazolamina
Reumatismo XI pages 342 - 345 1959.

A. RAVINA
Un nouveau décontracturant musculaire le Zoxazolamine.
Presse Médicale LXIV pages 1530-1531 22 Septembre 1956

E.B. REED, T.V. FEICHTMEIR, F.M. WILLETT
Zoxazolamine: potent uricosuric agent preliminary report
New England J. Med. CCLVIII pages 894-896 1er mai 1958

J.E. SEEGMILLER, A.I. GRAYZEL
Use of the nerver uricosuric agents in the management of gout
Journ.Amer.Med.Assoc.CLXXIII pages 1076 I080 9 Juillet 1960

S. de SEZE, A.RYCKEWAERT, M.F. KAHN
Traitement de la goutte par la zoxazolamine
Presse Méd. LXVIII pages 2329-2330 3I décembre 1960

R.T. SMITH, K.M. KRON, W.P. PEAK, I.F. HERMANN
Zoxazolamine (Flexin) in rheumatic diseases.
Journ.Amer.Med.Assoc.CLX pages 745-748 3 mars 1956

-:-

TABLE DES MATIERES

-:-

	pages
I. Introduction	15
II. Le métabolisme de l'acide urique dans la goutte	18
III. Les principes du traitement de la goutte par les uricosuriques	24
IV. Pharmacologie, indications et résultats de la zoxazolamine	30
V. Incidents et accidents thérapeutiques	36
VI. Conclusions	41
VII. Bibliographie	43

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

-:-